

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.20.036

西洛他唑在急性脑梗死患者 rt-PA 溶栓治疗后的作用 及对血清 CD62p、CD63、PAF 的作用分析*

徐瑶 王从凯 王富元 孙维晔 徐进旺 李爱民[△]

(徐州医科大学附属连云港医院(南京医科大学康达学院第一附属医院) 江苏连云港 222002)

摘要 目的:探讨西洛他唑在急性脑梗死患者重组人组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)溶栓治疗后的作用及对血清血小板溶酶体膜蛋白(CD63)、 α 颗粒膜糖蛋白(CD62p)、血小板活化因子(PAF)的作用分析。**方法:**选择2020年2月至2022年2月我院接诊的90例急性脑梗死患者,按照随机数表法分为观察组及对照组,各45例。两组均接受rt-PA溶栓治疗,对照组溶栓后使用阿司匹林治疗,观察组在对照组基础上,联合西洛他唑治疗,均连续治疗14d。比较两组临床疗效、血清CD62p、CD63、PAF、全血粘度、血浆粘度和红细胞比容(HCT)及美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、巴氏量表(Barthel指数)评分的变化及出血事件发生率。**结果:**观察组患者的临床疗效总有效率为91.11%,高于对照组的73.33%,有统计学意义($P<0.05$);观察组血清CD62p、CD63、PAF均比对照组低,有统计学意义($P<0.05$);观察组全血粘度、血浆粘度、HCT均比对照组低,有统计学意义($P<0.05$);观察组的NIHSS评分均低于对照组,Barthel指数高于对照组,有统计学意义($P<0.05$);两组出血事件总发生率比较,无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**西洛他唑在急性脑梗死患者rt-PA溶栓治疗后的作用明显,可有效降低血清CD62p、CD63、PAF的表达,改善血小板功能,安全性较好,值得临床推广。

关键词:急性脑梗死;西洛他唑;重组人组织型纤溶酶原激活物;溶栓;血小板

中图分类号:R743.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)20-3982-05

Effect of Cilostazol after rt-PA Thrombolytic Therapy in Patients with Acute Cerebral Infarction and Its Effect on Serum CD62p, CD63 and PAF*

XU Yao, WANG Cong-kai, WANG Fu-yuan, SUN Wei-ye, XU Jin-wang, LI Ai-min[△]

(Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University

(The First Affiliated Hospital of Kangda College of Nanjing Medical University), Lianyungang, Jiangsu, 222002, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of cilostazol after thrombolytic therapy with recombinant human tissue plasminogen activator (rt-PA) in patients with acute cerebral infarction and its effect on Serum Platelet lysosomal membrane protein (CD63), α Role of granule membrane glycoprotein (CD62P) and platelet activating factor (PAF). **Methods:** 90 patients with acute cerebral infarction treated in our hospital from February 2020 to February 2022, they were randomly divided into observation group and control group, with 45 cases in each group. Both groups were treated with rt-PA thrombolytic therapy, the control group was treated with aspirin after thrombolytic therapy, and the observation group was treated with cilostazol on the basis of the control group, and were treated continuously for 14 days. The clinical efficacy, changes of serum CD62p, CD63, PAF, whole blood viscosity, plasma viscosity, erythrocyte specific volume (HCT), NIHSS score, Barthel scale (Barthel Index) score, and incidence of bleeding events were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observation group was 91.11%, which was higher than 73.33% of the control group, with statistical significance ($P<0.05$); the serum CD62p, CD63 and PAF in observation group were lower than those in control group, with statistical significance ($P<0.05$); the whole blood viscosity, plasma viscosity and HCT in observation group were lower than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$); the NIHSS score in observation group was lower than control group, and Barthel index was higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$); comparison of the total incidence of bleeding events between the two groups, with statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion:** Cilostazol have a significant effect on acute cerebral infarction patients after rt-PA thrombolytic therapy, which can effectively reduce the expression of serum CD62p, CD63 and PAF and improve platelet function, with good safety and worthy of clinical promotion.

Key words: Acute cerebral infarction; Cilostazol; Recombinant human tissue plasminogen activator; Thrombolysis; Platelets

Chinese Library Classification(CLC): R743.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)20-3982-05

* 基金项目:江苏省卫健委科研基金项目(ZDA20200181)

作者简介:徐瑶(1991-),女,硕士研究生,住院医师,研究方向:脑血管疾病、神经重症,电话:18961320325,E-mail: xuyao@163.com

[△] 通讯作者:李爱民(1965-),男,博士研究生,主任医师,研究方向:脑血管疾病、颅底肿瘤,电话:18961326529,

E-mail: 1127595015@qq.com

(收稿日期:2022-03-23 接受日期:2022-04-18)

前言

急性脑梗死是临床上十分常见的脑血管疾病,具有较高的致残率及致死率,对患者生命安全的影响较大^[1-2]。在有效的时间窗内接受重组人组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)溶栓治疗是急性脑梗死患者的可靠治疗手段,有利于促进梗阻血管,积极改善患者预后^[3-4]。除此之外,积极的抗血小板治疗也是急性脑梗死患者的重要治疗环节,临床上常用的药物包括阿司匹林、氯吡格雷等,但总体疗效仍有待提升^[5-6]。西洛他唑属于一种新型的抗血小板聚集药物,具有较好的抗血小板聚集、预防血栓等作用^[7,8]。近年来其在急性脑梗死患者中的治疗也受到了临床广泛关注^[9,10]。血小板溶酶体膜蛋白(CD63)、 α 颗粒膜糖蛋白(CD62p)是静止血小板溶酶体膜、 α 颗粒膜的重要组成部分,也是反映机体血小板活化情况的重要指标^[11,12]。血小板活化因子(PAF)也是一种介导血小板聚集的重要物质,具有促进血小板活化、聚集等作用^[13,14]。因此,本研究主要观察西洛他唑在急性脑梗死患者 rt-PA 溶栓治疗后的效果,并观察其对血清

CD62p、CD63、PAF 的作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 2 月至 2022 年 2 月我院接诊的 90 例急性脑梗死患者进行研究。纳入标准:①符合急性脑梗死患者的诊断标准,并经由头颅 CT 等影像学手段确诊^[15];②初次接受溶栓治疗;③具有溶栓适应症,发病至入院时间 <6 h;④近 2 周内未服用抗血小板、抗凝等药物;⑤患者及家属签署研究知情同意书。排除标准:①患者同时合并其余心脑血管疾病;②伴有严重全身感染;③伴有其余对躯体功能有影响的重大疾病,例如恶性肿瘤等;④近 3 个月内接受过外科手术;⑤认知功能、精神功能异常,意识障碍;⑥对研究相关药物有已知的应用禁忌症。按照随机数表法分为观察组及对照组,各 45 例。两组患者的一般资料见表 1,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究已通过我院伦理委员会批准实施。

表 1 两组一般资料对比 $[\bar{x}\pm s, n(\%)]$

Table 1 Comparison of the general information between two groups $[\bar{x}\pm s, n(\%)]$

Groups	n	Sex		Age(years)	Time from onset to admission(h)	Body mass index(kg/m ²)	Hypertension	Diabetes	Hyperlipidemia	Smoking
		Male	Female							
Observation group	45	28(62.22)	17(37.78)	63.82 \pm 6.81	3.91 \pm 0.65	23.17 \pm 2.55	20(44.44)	10(22.22)	14(41.11)	22 (48.89)
Control group	45	29(64.44)	16(35.56)	64.00 \pm 6.35	3.87 \pm 0.69	23.26 \pm 2.18	19(42.22)	13(28.89)	16(35.56)	25 (55.56)

1.2 方法

两组入院后均接受常规处理,包括积极控制血压血糖,吸氧、改善侧支循环、营养神经,并进行 rt-PA(规格:每支 50 mg,厂家:德国勃林格殷格翰药业有限公司,国药准字 S20110052)溶栓治疗,总共剂量 0.9 mg/kg(最大剂量不超过 90 mg),先 10 min 将总剂量的 10%进行缓慢的静脉推注,再将剩余 90%的剂量以输液泵的形式进行输注,输注时间 1 h。

溶栓 24 h 后,对照组使用阿司匹林(规格:100 mg,厂家:拜耳医药保健,国药准字 J20130078)口服,剂量 100 mg/次,1 次/d;观察组在对照组基础上,联合西洛他唑(规格 50 mg,厂家:浙江大冢制药有限公司,国药准字 H10960014)口服,每次用量 100 mg,2 次/d。两组均治疗 14 d 后评价疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 治疗 14 d 后评价,其中痊愈为,美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分降低程度 $>90\%$,显效为 NIHSS 评分降低程度 $>45\%$ 且 $\leq 90\%$,有效为 NIHSS 评分的降低程度 $>18\%$ 且 $\leq 45\%$,无效为 NIHSS 评分降低程度不足 18%,或者甚至出现升高;总有效率=痊愈+显效+有效^[16]。

1.3.2 血清 CD62p、CD63、PAF 采集治疗前及治疗 14d 后的空腹静脉血 5 mL,使用乙二胺四乙酸二钾进行抗凝处理,使用流式细胞仪(美国贝克曼库尔特 EPICSXL)测定 CD62p、CD63,并使用酶联免疫吸附法测定 PAF 的表达,试剂盒来自深

圳晶美工程公司。

1.3.3 血液流变学 采集治疗前及治疗 14 d 后的空腹静脉血标本 4 mL,使用全自动血流变快测仪 FASCO 3010(重庆大学维多生物工程研究所)测定,指标包括全血粘度、血浆粘度和红细胞比容(HCT)。

1.3.4 NIHSS 评分、日常生活能力 分别于治疗前及治疗 14 d 后进行评价,其中 NIHSS 评分分值范围 0~42,结果越高则代表患者的神经功能越差^[17];日常生活能力采用巴氏量表(Barthel 指数)评价,分值范围 0~100 分,结果越高则代表患者的日常生活自理功能越好^[18]。

1.3.5 出血事件 记录两组治疗期间出血事件发生率。

1.4 统计学分析

以 spss26.0 软件包处理实验数据,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组患者的临床疗效总有效率为 91.11%,高于对照组的 73.33%,有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组血清 CD62p、CD63、PAF 比较

治疗后,两组患者血清 CD62p、CD63、PAF 均低于治疗前,

且观察组血清 CD62p、CD63、PAF 均比对照组低，有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组临床疗效比较[n(%)]
Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [n(%)]

Groups	n	Recovery	Excellent	Valid	Invalid	Total effective rate
Observation group	45	10(22.22)	21(46.67)	10(22.22)	4(8.89)	41(91.11)*
Control group	45	6(13.33)	16(35.56)	11(24.44)	12(26.77)	33(73.33)

Vs the control group, * $P<0.05$.

表 3 两组血清 CD62p、CD63、PAF 比较($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of serum CD62p, CD63 and PAF between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Time	CD62p(%)	CD63(%)	PAF(ng/mL)
Observation group	45	Before treatment	13.02±2.15	14.72±2.30	111.82±23.28
		After treatment	6.74±1.38*#	7.69±1.43*#	72.53±15.27*#
Control group	45	Before treatment	12.97±2.31	14.78±2.11	113.42±19.76
		After treatment	8.82±1.60*	9.61±1.75*	86.91±17.62*

Vs the before treatment, * $P<0.05$; vs the control group, # $P<0.05$.

2.3 两组血液流变学指标比较

观察组全血粘度、血浆粘度、HCT 均比对照组低，有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

观察组全血粘度、血浆粘度、HCT 均比对照组低，有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)
Tbale 4 Comparison of hemorheological indexes between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Time	Whole blood viscosity(mPa·s)	Plasma viscosity(mPa·s)	HCT(%)
Observation group	45	Before treatment	7.95±1.39	5.76±1.35	0.59±0.08
		After treatment	5.82±1.05*#	4.42±0.68*#	0.42±0.06*#
Control group	45	Before treatment	7.91±1.53	5.81±1.22	0.57±0.12
		After treatment	6.68±1.22*	5.03±1.04*	0.50±0.09*

Note: Vs the before treatment, * $P<0.05$; vs the control group, # $P<0.05$.

2.4 两组 NIHSS 评分、Barthel 指数比较

观察组的 NIHSS 评分均低于对照组,Barthel 指数高于对照组，治疗后，两组 NIHSS 评分均降低,Barthel 指数均升高,且有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

观察组的 NIHSS 评分均低于对照组,Barthel 指数高于对照组，治疗后，两组 NIHSS 评分均降低,Barthel 指数均升高,且有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组 NIHSS 评分、Barthel 指数比较($\bar{x}\pm s$,分)
Table 5 Comparison of NIHSS score and Barthel index between the two groups($\bar{x}\pm s$, scores)

Groups	n	Time	NIHSS score	Barthel index
Observation group	45	Before treatment	18.24±2.59	55.69±6.18
		After treatment	8.11±1.45*#	69.74±5.91*#
Control group	45	Before treatment	18.30±2.18	56.02±5.67
		After treatment	10.03±1.62*	64.20±5.29*

Vs the before treatment, * $P<0.05$; vs the control group, # $P<0.05$.

2.5 两组出血事件发生率比较

两组出血事件总发生率比较,无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

带来巨大损伤,预后较差。随着人们生活方式的变化、人口老龄化等因素,急性脑梗死的发生已在临床上不断升高,危害着广大人群的生命安全^[19,20]。

3 讨论

急性脑梗死的发生主要是由于脑循环功能出现急性障碍所致,患者的脑组织局部发生缺氧缺血,血流量骤减或者突然中断,可造成支配区域的脑组织发生软化、坏死等,可给脑功能

随着医学技术的不断进展,溶栓是急性脑梗死患者的重要治疗环节。rt-PA 属于一类糖蛋白纤溶酶原激活剂,其对纤溶酶原具有激活作用,从而有利于梗死部位的纤维蛋白发生降解,可帮助梗死区域的血氧供应得到有效恢复,开通梗死血管,积极改善患者预后^[20,21]。但在溶栓治疗后,患者也依然有新发血栓

表 6 两组出血事件发生率比较[n(%)]

Table 6 Comparison of the incidence of bleeding events between the two groups[n(%)]

Groups	n	Bleeding gums	Nose bleeding	Gastrointestinal hemorrhage	Urinary tract hemorrhage	The total incidence
Observation group	45	3(6.67)	2(4.44)	0(0.00)	1(4.44)	6(13.33)
Control group	45	2(4.44)	1(4.44)	1(4.44)	1(4.44)	5(11.11)

等风险,而术后配合积极的抗血小板聚集治疗则占据着重要低位。临床研究显示,脑梗死患者的发病的重要因素则是动脉粥样硬化,选择有效的抗血小板药物能对动脉粥样硬化的进展产生抑制作用,从而控制患者的疾病进展^[22,23]。阿司匹林是急性脑梗死患者溶栓后应用较多的抗血小板聚集药物,其主要作用是对血小板所释放的二磷酸腺苷产生直接抑制效应,达到预防血栓形成、改善患者预后的作用。但在临床实践中也发现,部分患者对阿司匹林的反应较低,但若增加使用剂量又容易增加出血风险,降低安全性^[24,25]。

西洛他唑属于一种选择性的磷酸二酯酶拮抗剂,在抗血小板聚集的同时,还具有扩张动脉血管效应,其作为新型的抗血小板聚集药物,近年来也在较多疾病中得到了开展。有研究显示,在心肌梗死大鼠模型中,西洛他唑能产生良好的抗血小板聚集作用,同时具有改善氧自由基、缓解应激反应等作用^[26]。另也有动物实验发现,西洛他唑有助于预防组织缺血再灌注损伤,对组织器官具有良好的保护作用^[27]。Toyoda K 等^[28]一项多中心、非盲、随机对照试验中发现,和单一疗法的阿司匹林或者氯吡格雷比较,联合西洛他唑治疗能够有效减少脑梗死患者的复发率,且用药期间所发生的严重出血事件未明显增加,在提高疗效的同时也具有较好的应用安全性。我国杨洪清等^[29]学者的研究中,在氯吡格雷抵抗患者中,分别联合阿司匹林、西洛他唑治疗,结果显示联合西洛他唑的患者血液流变学指标改善情况更明显,且对终点事件发生率有着较好的预防作用,具有较高的临床应用价值。

CD62p 也被称作是 P-选择素,属于选择素家族的粘附分子成员,其主要暴露在血小板的膜表层,当其表达升高,可产生促进血栓生成的作用;CD63 是溶酶体膜完整膜糖蛋白,当机体的血小板发生激活后,其能够随着血小板迅速脱落,并在血液中释放,增加其含量的表达,当其表达过高,则能迅速促进血栓形成,两者均是评价机体血小板功能的重要指标^[30,31]。正常状况下,PAF 在机体内的含量较低,但当机体嗜碱粒细胞被免疫球蛋白(IgE)攻击后,其表达可出现升高,并产生促进血小板活化、聚集等生物学效应,参与着血栓形成的过程^[32,33]。

本研究通过观察显示,联合西洛他唑治疗的患者,血清 CD62p、CD63、PAF 的降低程度更明显,同时在全血粘度、血浆粘度、HCT 的降低程度上也优于仅使用阿司匹林的患者。主要原因是由于,西洛他唑对磷酸二酯酶 III 的活性具有选择性的抑制作用,能阻碍腺苷酸环化酶的降解、转化过程,产生抗血小板聚集效果,而阿司匹林则是通过抑制血小板所释放的二磷酸腺苷而产生抗血小板聚集效果,两种药物通过不同的作用机制,相互协调,进一步促进患者血小板功能的改善。且西洛他唑还具有扩张血管的作用,可舒张血管平滑肌,促进血流恢复,因此联合用药的患者血小板功能改善更明显。此外,本研究还显

示,联合西洛他唑的患者 IHSS 评分、Barthel 指数的改善程度更明显,临床疗效总有效率也更高,主要是由于,西洛他唑具有扩张血管效应,能够减少缺血层一氧化氮的生成,对神经细胞产生保护作用,且能够改善梗死区域的血液供应,促进梗死病症缩小,缓解脑水肿等情况,积极促进患者神经功能的恢复,提高日常生活能力^[34,35]。此外,在药物的安全性方面,本研究中两组患者均未有严重出血事件发生,在牙龈出血、鼻出血、消化道出血以及泌尿道出血的总发生率比较重,也无明显差异,显示出联合西洛他唑并未明显增加出血风险,提示其急性脑梗死患者是安全有效的。在吴曦等^[36]试验中还发现,西洛他唑还有助于脑梗死患者运动功能、认知功能的恢复,主要机制和调节机体的氧化应激反应相关,且对患者短期内的再闭塞率也有着预防作用。然而本研究由于事件因素,未能分析患者更近期的疗效及安全性方面等,且总体样本量较少,来源单一,今后也有待开展更高质量的试验来验证本结论内容。

综上所述,西洛他唑在急性脑梗死患者 rt-PA 溶栓治疗后的作用明显,可有效降低血清 CD62p、CD63、PAF 的表达,改善血小板功能,安全性较好,值得临床推广。

参考文献(References)

- [1] Rabinstein AA. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke [J]. Continuum (Minneapolis), 2020, 26(2): 268-286
- [2] Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, et al. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke [J]. Pract Neurol, 2020, 20(4): 304-316
- [3] Warach SJ, Dula AN, Milling TJ Jr. Tenecteplase Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke [J]. Stroke, 2020, 51(11): 3440-3451
- [4] Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, et al. Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke: The SKIP Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2021, 325(3): 244-253
- [5] Mendelson SJ, Prabhakara n S. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke: A Review [J]. JAMA, 2021, 325(11): 1088-1098
- [6] Johnston SC, Amarencu P, Denison H, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA [J]. N Engl J Med, 2020, 383(3): 207-217
- [7] McHutchison C, Blair GW, Appleton JP, et al. Cilostazol for Secondary Prevention of Stroke and Cognitive Decline: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Stroke, 2020, 51(8): 2374-2385
- [8] Burleva EP, Korelin SV. Prospects of clinical application of cilostazol for peripheral artery disease [J]. Angiol Sosud Khir, 2020, 26(3): 28-36
- [9] Lin MP, Meschia JF, Gopal N, et al. Cilostazol Versus Aspirin for Secondary Stroke Prevention: Systematic Review and Meta-Analysis

- [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(3): 105581
- [10] Kim BJ, Kwon SU, Park JH, et al. Cilostazol Versus Aspirin in Ischemic Stroke Patients With High-Risk Cerebral Hemorrhage: Subgroup Analysis of the PICASSO Trial [J]. *Stroke*, 2020, 51(3): 931-937
- [11] Hindle MS, Spurgeon BEJ, Cheah LT, et al. Multidimensional flow cytometry reveals novel platelet subpopulations in response to prostacyclin[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(7): 1800-1812
- [12] Mirlashari MR, Vetlesen A, Nissen-Meyer LSH, et al. HLA class I depletion by citric acid, and irradiation of apheresis platelets for transfusion of refractory patients[J]. *Transfusion*, 2021, 61(4): 1222-1234
- [13] Belayev L, Obenaus A, Mukherjee PK, et al. Blocking pro-inflammatory platelet-activating factor receptors and activating cell survival pathways: A novel therapeutic strategy in experimental ischemic stroke[J]. *Brain Circ*, 2020, 6(4): 260-268
- [14] Nazy I, Jevtic SD, Moore JC, et al. Platelet-activating immune complexes identified in critically ill COVID-19 patients suspected of heparin-induced thrombocytopenia [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(5): 1342-1347
- [15] Neurology branch of Chinese Medical Association, cerebrovascular disease group of Neurology branch of Chinese Medical Association Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2015, 48(04): 246-256
- [16] Zhang T. Guidelines for stroke rehabilitation therapy in China [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 110-114
- [17] Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)[J]. *J Physiother*, 2014, 60(1): 61
- [18] Collin C, Wade DT, Davies S, et al. The Barthel ADL Index: a reliability study[J]. *Int Disabil Stud*, 1988, 10(2): 61-63
- [19] Ospel JM, Holodinsky JK, Goyal M. Management of Acute Ischemic Stroke Due to Large-Vessel Occlusion: JACC Focus Seminar [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(15): 1832-1843
- [20] Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(11): 1654-1663
- [21] Silva GS, Nogueira RG. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke[J]. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 2020, 26(2): 310-331
- [22] Perera KS, Ng KKH, Nayar S, et al. Association Between Low-Dose Rivaroxaban With or Without Aspirin and Ischemic Stroke Subtypes: A Secondary Analysis of the COMPASS Trial [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(1): 43-48
- [23] Xiong Y, Bath PM. Antiplatelet Therapy for Transient Ischemic Attack and Minor Stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(11): 3472-3474
- [24] Kaushik A, Deora S, Choudhary R. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(17): 1692-1693
- [25] Li W, Ren X, Zhang L. Clinical efficacy of atorvastatin calcium combined with aspirin in patients with acute ischemic stroke and effect on neutrophils, lymphocytes and IL-33[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 1277-1284
- [26] Lee MY, Kim NH, Ko JS. Protective Effect of Cilostazol Against Restraint Stress Induced Heart Failure in Post-Myocardial Infarction Rat Model[J]. *Chonnam Med J*, 2020, 56(3): 180-185
- [27] Ömer Faruk Gülaş ti, Ş adan Yavuz, Ali Ahmet Ankan, et al. Comparison of Cilostazol and Naftidrofuryl in an Experimental Acute Ischemia-Reperfusion Model [J]. *Comparative Study Vasc Endovascular Surg*, 2021, 55(1): 11-17
- [28] Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(6): 539-548
- [29] Yang HQ, Luo Y, Ma J, et al. Comparison of the effects of aspirin and cilostazol for secondary prevention in elderly patients with acute cerebral infarction combined with clopidogrel resistance [J]. *Practical Geriatrics*, 2020, 34(3): 270-273
- [30] Blair TA, Frelinger AL. Platelet surface marker analysis by mass cytometry[J]. *Platelets*, 2020, 31(5): 633-640
- [31] Fouassier M, Babuty A, Debord C, et al. Platelet immunophenotyping in health and inherited bleeding disorders, a review and practical hints [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2020, 98(6): 464-475
- [32] Theoharides TC, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Coronavirus 2019, Microthromboses, and Platelet Activating Factor[J]. *Clin Ther*, 2020, 42(10): 1850-1852
- [33] Abhilasha KV, Sumanth MS, Thyagarajan A, et al. Reversible cross-tolerance to platelet-activating factor signaling by bacterial toxins[J]. *Platelets*, 2021, 32(7): 960-967
- [34] Tan CH, Wu AG, Sia CH, et al. Cilostazol for secondary stroke prevention: systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(3): 410-423
- [35] Park HK, Lee JS, Kim BJ, et al. Cilostazol versus aspirin in ischemic stroke with cerebral microbleeds versus prior intracerebral hemorrhage[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(9): 1019-1030
- [36] Wu X, Gou X, Ba XT. Effects of cilostazol combined with aspirin on MoCA score, serum GSHPx level and FMA score in patients with acute ischemic stroke [J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2021, 20(21): 2270-2273

(上接第 3950 页)

- [28] 冯文广, 姜伟, 宋国军. 腰硬联合麻醉和神经刺激仪定位下腰丛-坐骨神经阻滞对老年下肢骨折手术患者的麻醉效果及安全性分析[J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(9): 100-103, 107
- [29] 刘胜强, 阙彬, 张蔚青. 腰丛-坐骨神经联合阻滞对老年下肢手术患者血流动力学的影响及安全性分析[J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(6): 915-917
- [30] 耿鹤, 陈芳. 七氟烷对离子通道作用的研究进展 [J]. *山东医药*, 2021, 61(8): 109-113